

## Численное моделирование в медицине: Некоторые постановки задач и результаты расчётов\*

О. Ф. ВОРОПАЕВА, Ю. И. ШОКИН

*Институт вычислительных технологий СО РАН, Новосибирск, Россия*

e-mail: vorop@ict.nsc.ru, dir@ict.nsc.ru

Выполнен обзор математических постановок задач, которые используются в настоящее время при численном моделировании медико-биологических проблем.

*Ключевые слова:* математическое моделирование, численная модель, медицина, уравнения Навье—Стокса, термомеханическая модель, уравнение биотепла, биологические ткани, биоконверсия, модели черепно-мозговых травм, нервный импульс, гемодинамика, искусственная печень, гидродинамика желудка, р53-индуцируемый апоптоз.

### Введение

Тенденции развития современного общества таковы, что проблемы выживания и сохранения здоровья человека как ведущей производительной силы должны отходить на второй план, замещаясь проблемами общегуманитарного плана, в рамках которых задачи кардинального улучшения качества жизни человека, поиска рецептов активного долголетия, повышения индивидуального уровня счастья тесно переплетаются со стремлением физического и духовного самопознания человека. В этих условиях задача адекватного математического моделирования процессов, происходящих в живом организме, представляется одной из самых актуальных для современной медицины и науки в целом.

Богатейший фактический материал, собранный за столетия наблюдений практикующими врачами и обогащенный современными аппаратными исследованиями, требует пристального внимания специалистов в области численного моделирования. Однако процессы, обеспечивающие жизнеспособность человека, настолько сложны и взаимосвязаны, что безусловным требованием для успешной работы в этом направлении является как можно более тесное взаимодействие математиков, биологов и медиков. Подобное сотрудничество уже сейчас позволяет надеяться на достижение более глубокого понимания закономерностей функционирования человеческого организма как единого целого и, как следствие, способствует увеличению продолжительности активной жизни человека.

В последние годы физические постановки задач, возникающих при изучении нормальных и патологических процессов в организме человека, существенным образом усложнились. Одновременно с расширяющимися возможностями компьютерного моделирования возрастают и требования к математическим моделям, описывающим эти

---

\*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ НШ-6293.2012.9.

процессы. Объектом исследований в современном математическом моделировании являются практически все основные органы и системы человеческого организма — система кровообращения и дыхания, центральная и периферическая нервные системы, система пищеварения, почки и печень, опорно-двигательный аппарат, органы зрения, кожа и т. д. Значительный интерес вызывают процессы, происходящие на клеточном и геном уровнях. Кроме того, численно изучаются механизмы возникновения и течения болезней — от заживления ран и онкологических процессов до вопросов иммунологии, доставки лекарств, создания и функционирования искусственных органов. Математические модели целого ряда органов и частей тела — кожи, костей, мускулов, головы и др. — основываются на механических моделях, хорошо известных из механики деформируемого твердого тела. Гидродинамические постановки, основанные на уравнениях Навье—Стокса, возникают в задачах гемодинамики, функционирования органов дыхания и пищеварения и т. д. Подходы, основанные на уравнениях реакции-диффузии и теплопроводности, составляют значительную часть принятых математических моделей тромбообразования, функционирования желудка, кожи, а также лечения ряда болезней термическим или химическим воздействием. Динамические системы обыкновенных дифференциальных уравнений составляют основу моделей системы кровообращения, передачи нервных импульсов, клеточных взаимодействий и функционирования генных сетей. Однако все более востребованы так называемые гибридные модели, в которых скрупулезно учитываются все возможные аспекты исследуемых медико-биологических процессов в их взаимосвязи.

Круг рассматриваемых задач настолько широк, что составить максимально полный обзор исследований представляется задачей не только нетривиальной, но и практически неосуществимой. Отметим, что лаконичный, но достаточно ёмкий обзор математических моделей целого ряда медико-биологических процессов, построенных на основе широко известных моделей механики сплошных сред и численных методов, представлен в [1]. Углублённый анализ медико-биологических и математических аспектов исследования целого ряда конкретных проблем содержится, в частности, в монографиях [2–18]. В настоящем обзоре представлены наиболее характерные численные модели, применяемые в настоящее время для данного класса задач. В последнем разделе кратко изложены результаты расчётов, выполненных с участием авторов.

## 1. Численные модели основных органов и систем

### 1.1. Кожа

Кожа — самый большой орган в организме человека с выраженной зависимостью свойств от роста, пола, возраста и образа жизни индивидуума. Площадь кожного покрова взрослого человека составляет около  $2 \text{ м}^2$ , масса — примерно 6–8 % массы всего тела. Кожа (в наиболее общем виде) состоит из трёх слоев — эпидермиса, дермы и подкожного жира [12]. Самый внешний ороговевший слой — эпидермис — выполняет в первую очередь защитную функцию, выстилает поверхность кожных покровов. Эпидермис не содержит кровеносных сосудов и обладает способностью к регенерации. Его толщина составляет от 0.03 до 1 мм. В толстой коже (например, ладонные или пяточные поверхности), которая постоянно испытывает нагрузку, эпидермис имеет до пяти слоёв. В самом нижнем зародышевом слое происходит зарождение новых клеток. Дерма — двухслойный средний отдел кожи, толщина которого варьируется от 0.5 до 5 мм. Кроме сальных же-

лез, в дерме располагаются коллагеновые и эластиновые волокна, а также кровеносные сосуды, нервные окончания, волосяные фолликулы, потовые железы. Функция последних состоит в выведении из организма излишков воды и продуктов обмена посредством секреции пота. Коллагеновые и эластиновые волокна обеспечивают прочность и упругость кожи. Основное вещество дермы обладает высокой вязкостью и “цементирует” волокнистые компоненты дермы. Дерма активно участвует в поддержании постоянной температуры тела. Процесс терморегуляции осуществляется благодаря расширению и сужению кровеносных сосудов, активации мышечных волокон, а также за счёт испарения воды, входящей в состав секрета потовых желез. К функциям дермы относится и воздухообмен, имеющий важное значение для человеческого организма. Слой подкожной жировой клетчатки, толщина которого колеблется от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, предохраняет внутренние органы от механических ударов и является теплоизолятором.

Из приведённого краткого описания следует, что кожа как орган, имеющий сложную внутреннюю структуру и выполняющий множество жизненно важных функций, представляет собой весьма нетривиальный объект математического моделирования и при изучении функционирования здорового организма, и при исследовании механизмов возникновения и течения болезней.

**Механические модели.** Многие патологические и косметические изменения состояния кожи могут быть описаны с помощью механических свойств. При этом основная проблема состоит в установлении определяющего соотношения, адекватно описывающего поведение реальной кожи — сильно нелинейного вязкоупругого композитного анизотропного материала. Практической целью построения подобных моделей, в частности, является возможность улучшения работы хирургов и снижения послеоперационных осложнений как в эстетической, так и в реконструктивной хирургии. Подробные обзоры таких моделей и результатов исследований даны в работах [19–33]. Приведём несколько примеров.

Модели, основанные на относительно простых математических выражениях, могут быть успешно применены лишь для решения относительно простых механических проблем. Однако некоторые из них позволяют описать нелинейные и анизотропные свойства человеческой кожи. Так, модель работы [21] представляет человеческую кожу как упругую мембрану. Для сравнительно небольших деформаций принимается

$$\tau^{\alpha\beta} = \frac{\partial W}{\partial \gamma_{\alpha\beta}},$$

где  $\tau$  и  $\gamma$  — тензоры напряжений и деформации,  $W$  — функция энергии упругой деформации, определяемая соотношением

$$W = A^{\alpha\beta\lambda\mu} \gamma_{\alpha\beta} \gamma_{\lambda\mu} \exp(B^{k\delta} \gamma_{k\delta} + C \gamma^{\rho\phi} \gamma_{\rho\phi}).$$

В случае относительно больших деформаций кожа моделируется как вязкоупругая среда с уравнением состояния

$$\tau^{\alpha\beta} = A^{\alpha\beta\lambda\mu} \gamma_{\lambda\mu} \exp(B^{k\delta} \gamma_{k\delta} + C \gamma^{\rho\phi} \gamma_{\rho\phi}).$$

Здесь  $C$  — скаляр,  $A$  и  $B$  — материальные константы, которые необходимо определять экспериментально.

Предположительно более реалистичное описание кожи даёт модель работы [22], полученная в результате обобщения обширного набора данных лабораторных экспериментов, производившихся на коже кролика [23, 24]. В этой модели при определении тензора напряжений используется следующая аппроксимация:

$$W = \frac{1}{2} (\alpha_1 \gamma_{11}^2 + \alpha_2 \gamma_{22}^2 + \alpha_3 \gamma_{12}^2 + 2\alpha_4 \gamma_{11} \gamma_{22}) + \\ + \frac{1}{2} c \exp (a_1 \gamma_{11}^2 + a_2 \gamma_{22}^2 + a_3 \gamma_{12}^2 + 2a_4 \gamma_{11} \gamma_{22} + \beta_1 \gamma_{11}^3 + \beta_2 \gamma_{22}^3 + \beta_4 \gamma_{11}^2 \gamma_{22} + \beta_5 \gamma_{11} \gamma_{22}^2).$$

Отметим, что для успешного применения подобные модели необходимо привести в соответствие с симметрией линий человеческой кожи. На практике это означает, что система координат должна быть выбрана таким образом, чтобы последняя совпала с так называемыми линиями Лангера, представляющими собой линии преимущественного растяжения кожи человека. Следует, однако, принимать во внимание, что существование симметрии по линиям Лангера есть предположение, которое не может быть справедливым во всех ситуациях.

Модели, связывающие напряжение и деформацию в коже и основанные на анализе ее микроструктуры, предложены в [25, 26]. Автор этих работ исходит из следующего положения: если определены структура и механическое взаимодействие между волокнами коллагена и эластина в коже, то общая реакция ткани также может быть оценена. В [27–29] разработана модель, в которой уравнение состояния представляет кожу как ортотропный гиперупругий материал с нелинейными свойствами, причём нелинейность моделируется как растяжение длинных цепей молекул, составляющих коллагеновые волокна. Численная реализация модели основана на методе конечных элементов с детальным тестированием в ситуациях, когда решение известно из экспериментальных данных.

Отметим, что в последние десятилетия конечно-элементные модели стали наиболее востребованным инструментом моделирования механического поведения кожи. В частности, в [30] метод конечных элементов используется для моделирования резаной раны и деформаций кожи с привлечением изотропной линейной двумерной модели кожи. Для учёта больших напряжений и деформаций авторы [31] расширили конечно-элементную модель [30] на случай нелинейной изотропной среды. В [32] представлена расширенная модель [30], позволяющая моделировать сжатие, которое может произойти во время закрытия раны. В ряде работ метод конечных элементов с моделью [26] использован для описания анизотропного нелинейного поведения кожи человека в естественных условиях. Достаточно подробное описание численных моделей механического поведения кожи, наблюдаемого в лабораторных экспериментах, можно найти, в частности, в [33].

**Термомеханические постановки.** Одним из важных направлений современных исследований является моделирование термомеханических свойств и функций кожи. В упрощённых моделях кожных тканей их термическое и механическое поведение рассматриваются как несвязанные проблемы: сначала рассчитывается распределение температуры в кожной ткани, а затем оно используется в качестве вклада в механическую модель. Постановки задач могут не учитывать многослойную структуру кожи, если делается акцент на детальное отражение физической сущности моделируемых процессов. Однако при более тщательном моделировании рассматриваются многослойные модели: эпидермис — дерма, эпидермис — дерма — жир, эпителий — зародышевый слой — дерма — жир и т. п. При этом каждый из данных слоев обладает индивидуальными зна-

чениями основных параметров (коэффициент теплопроводности, вязкость, плотность, модуль Юнга и др.), которые определяются из лабораторных экспериментов.

Моделирование распространения тепла в живых организмах (биотепла), в том числе в кожной ткани, основано на классическом законе Фурье и имеет вид уравнения биотепла [34]

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} + \nabla(-k \nabla T) = w_b \rho_b c_b (T_b - T) + Q,$$

где  $\rho$ ,  $c$ ,  $T$  — плотность, удельная теплоёмкость и локальная температура ткани;  $w_b$ ,  $\rho_b$ ,  $c_b$ ,  $T_b$  — скорость перфузии, плотность, удельная теплоёмкость и температура крови соответственно. Слагаемые в правой части уравнения описывают выравнивание температуры в тканях в зависимости от температуры крови, а также изменение температуры за счёт внешних (например, поглощенной энергии воздействующего на тело электромагнитного поля, преобразованной в тепло и вносящей свой вклад в повышение температуры) и внутренних (вклад метаболизма, т. е. обмена веществ, химических процессов, в результате которых организм из питательных веществ получает необходимую для жизнедеятельности энергию) источников. Это уравнение является простейшим из класса уравнений, используемых для описания распространения тепла в живых организмах. В частности, здесь принимаются упрощающие предположения о постоянстве температуры крови и скорости метаболизма, а также отсутствии зависимости последней от температуры.

К числу характерных термомеханических постановок, дающих представление о применяемых подходах и методических особенностях моделирования, можно отнести, в частности, задачу о транспорте света высокой интенсивности в биологические ткани (эта проблема является предметом исследования с 1980-х гг., когда лазер стал применяться в косметологии и широкой медицинской практике). Проиллюстрируем ее на примере работы [35], которая посвящена оптимизации продолжительности и мощности лазерного импульса в сочетании с криогенным охлаждением поверхности рогового слоя кожи в целях обеспечения более эффективного лечения кожных поражений, в особенности у темнокожих людей. Математическая модель такого процесса включает три основных элемента: модель Монте-Карло распределения света (детали см. в [36]), конечно-разностное решение уравнения теплопроводности и интегральная оценка термического повреждения (см., например, [37]). Каждый из этих этапов моделирования подробно описан также в [35]. В постановке рассматривается двумерная геометрия кожи, состоящей из эпидермиса, лежащего над полубесконечным слоем дермы. В нижней части эпидермиса располагается слой, заполненный меланином. Неперекрывающиеся кровеносные сосуды случайным образом распределены в пределах дермы; оптические свойства и термодинамические характеристики существенно меняются в разных слоях кожи. Задача сводится к последовательной реализации следующих этапов: с учётом оптических свойств ткани и геометрии задачи сначала вычисляются распределение света и скорость поглощения энергии на единицу объёма кожи; эти данные используются в качестве источникового члена в модели термодиффузии; на последнем этапе по рассчитанному распределению температуры оценивается повреждение кожи. Это исследование показывает, в частности, что увеличение воздействия излучения в сочетании с криогенным охлаждением может улучшить клинический исход в лазерном лечении гиперваскулярных пороков развития кожи.

**Биоконверсия.** Двумерная двухслойная модель биоконверсии, созданная для анализа проникновения витаминов через эпидермальный слой кожи, приведена в [38]. Чис-

ленная модель представляет собой набор уравнений баланса массы, записанных с учётом индивидуальных характеристик конкретного вещества (в данном случае витаминов С и Е) и слоя кожи. В модели рассматривается только молекулярный перенос витаминов через роговой и зародышевый слой эпидермиса (ниже в уравнениях модели индексы указывают на номер слоя кожи). Уравнение баланса массы в роговом слое (слой 1) записывается в предположении, что молекулы витаминов участвуют только в процессе диффузии:

$$\left(1 + \frac{1}{(1 + dC_1)^2}\right) \frac{\partial C_1}{\partial t} = \nabla (D_1 \nabla C_1),$$

где  $C$  — концентрация витамина. Второе слагаемое в левой части уравнения отражает вклад адсорбции немобильных молекул, которые не принимают участия в процессе диффузии.

Биоконверсия витаминов происходит не в роговом, а в жизнеспособном слое кожи. Основное уравнение баланса здесь (слой 2) имеет вид

$$\frac{\partial C_2}{\partial t} = \nabla (D_2 \nabla C_2) - BC_2, \quad B = B_0 \exp(-Et),$$

где  $B_0, E$  — константы, причем  $E$  определяет скорость затухания активности ферментов. На границе раздела слоев концентрации витаминов должны сохраняться и их молекулы не должны накапливаться. Выбор допустимых значений параметров имеет важное значение, поскольку необоснованные величины приводят к появлению нефизичных результатов. Значения физико-химических параметров витаминов С и Е можно найти, в частности, в [38].

Отметим, что различные свойства кожи исследуются достаточно активно. Разработаны весьма эффективные подходы к численному моделированию этого органа. Однако проблемы, связанные с адекватным описанием поведения кожной ткани при различных воздействиях с учётом ее вязкоупругих свойств и микроструктуры, до сих пор открыты для исследований.

## 1.2. Модели сегментов человеческого тела

Бурное развитие данной области математического моделирования сегодня связано не только с проблемами медицины и биомеханики, но и с востребованностью в практических сферах деятельности — экологии человека, охране труда, криминалистике. Круг задач достаточно широк — от моделирования движения конечностей и их протезов, функционирования суставов и мышц (например, сердечной мышцы) до изучения последствий черепно-мозговых травм. В настоящей работе рассмотрены только две постановки задач, которые, по мнению авторов, в достаточной мере характеризуют современное состояние исследований.

**Реалистичные модели тела.** Такие модели являются логическим продолжением постановок, рассмотренных в предыдущем разделе, и в полной мере соответствуют современному уровню развития вычислительных ресурсов. Речь идет о создании одно-, двух- и особенно трёхмерных реалистичных математических моделей для исследования тепловых процессов в теле человека с полным описанием распределения температуры в человеческой коже и подкожных тканях с учётом перфузии крови и притока тепла за счёт метаболизма. При построении моделей должны учитываться гетерогенные изменения биофизических параметров и нерегулярный характер внутренних слоев тела

человека. Примером такого подхода может служить работа [39], посвящённая численному исследованию терморегуляции человеческого тела в зависимости от физической нагрузки и экологических условий. Анатомическая модель человеческого тела разделена на 16 цилиндрических многослойных сегментов, каждый из которых делится на пять уровней (внутренние органы, кости, мышцы, жир и верхние слои кожи), характеризующихся индивидуальными теплофизическими свойствами. Математическая модель [39] включает три уравнения переноса тепла, одно из которых адаптировано для тканей человеческого тела (например, кожа, жир, мышцы и кости), два других — для артериальной и венозной систем кровообращения. В уравнениях учтены, в частности, теплообмен между артериальной кровью и тканями, передача тепла через сосуды между тканью и артериальной и венозной системами. Поток тепла на поверхности кожи определяется суммой потерь за счёт конвекции, излучения и испарения. Расчёт терморегуляции основан на введении в модель дополнительных соотношений, основанных на лабораторных измерениях параметров среднего японского мужчины (рост 171 см, масса 65 кг). Численное моделирование основано на методе конечных элементов.

**Черепно-мозговые травмы.** Механические повреждения костей черепа и мозговых тканей представляют собой один из самых популярных предметов численного моделирования в данной области. Подобные исследования активно внедряются в практические сферы деятельности и стали нормой, в частности, в автомобильной промышленности, где привлекаются для определения и оптимизации критериев безопасности, превращая модели в инструменты предсказания последствий травм. В промышленных пакетах программ, как правило, используются известные математические модели механики деформируемого твёрдого тела, большое внимание уделяется построению оптимальных расчётных сеток, обеспечивающих достаточно высокую точность расчётов в методе конечных элементов. При этом сегментирование расчётной области с учётом внутренней структуры головы составляет одну из ключевых особенностей разрабатываемых моделей [40–49]. Отметим, что для работ данного направления характерна чрезмерная лаконичность описания постановок, в значительной мере обусловленная унификацией используемых программных средств.

Детальное изложение математических моделей патологических процессов при черепно-мозговых травмах можно найти, в частности, в [47, 48]. Ставится задача исследования процессов, происходящих в системе череп — мозг при черепно-мозговой травме, с механической точки зрения (в первую очередь на качественном уровне). При этом повреждения биологических тканей рассматриваются как разрушения в сплошной среде, моделирующей их поведение. Построены три модели среды:

а) двухкомпонентная модель кости — мозг, в рамках которой компоненты описываются как однородные изотропные материалы, имеющие усреднённые механические свойства, а внешняя нагрузка задаётся в виде соударения системы череп — мозг с абсолютно жёсткой неподвижной преградой с заданной начальной скоростью (3 м/с);

б) кости — мозг — желудочки;

в) четырёхкомпонентная модель кости — мозг — желудочки — вертикальная мембрана, разделяющая полушария в теменной области. Реология мозгового вещества меняется от идеально-упругой до вязкоупругой. Кость моделируется как идеально-упругий материал со средними свойствами пластинчатой и губчатой кости. Желудочки представляются квазижидкостью — вязкоупругим материалом с модулем сдвига, близким к нулю. При построении численной модели особое внимание необходимо уделять моделированию взаимодействия между черепом и мозгом (использовался метод явного выде-

ления контактного разрыва с контактными условиями от полного слипания до скольжения с возможностью отслоения). Для математического моделирования волновых процессов в деформируемом твёрдом теле применяется система динамических уравнений, которая включает в себя уравнения движения

$$\rho \dot{v}_i = \nabla_j \sigma_{ij}$$

и реологическое соотношение

$$\dot{\sigma}_{ij} = q_{ijkl} \dot{\varepsilon}_{kl} + F_{ij}.$$

Здесь  $\rho$  — плотность среды,  $v_i$  — компоненты скорости смещения,  $\sigma_{ij}$ ,  $\varepsilon_{ij}$  — компоненты тензоров напряжения и деформаций,  $\nabla_j$  — ковариантная производная по  $j$ -й координате,  $F_{ij}$  — добавочная правая часть. Вид компонент тензора четвертого порядка  $q_{ijkl}$  определяется реологией среды; для линейно-упругого тела принимается соотношение, обобщающее закон Гука

$$q_{ijkl} = \lambda \delta_{ij} \delta_{kl} + \mu (\delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{il} \delta_{jk}),$$

где  $\lambda$ ,  $\mu$  — параметры Ляме,  $\delta_{ij}$  — символ Кронекера. Плотность определяется из уравнения состояния  $\rho = \rho_0 \exp\left(\frac{p}{K}\right)$ , где  $p = -\frac{1}{3} \sum \sigma_{kk}$  — давление,  $K = \lambda + \frac{2}{3}\mu$  — коэффициент всестороннего сжатия.

Описанная модель применялась для численного исследования механизма передачи нагрузки из пострадавшей области черепа — мозгу. В результате исследований распределения давления в пострадавшей от удара голове был установлен постепенный переход от сжатия в области удара к напряжённости в противоположной области головы вследствие действия инерционных сил (см. также [11, 49]).

### 1.3. Нервная система

Нервная система анатомически состоит из центральной нервной системы, образованной нейронами и их отростками, и периферической нервной системы, которая посредством черепно-мозговых и спинномозговых нервов, а также нервных узлов и нервных сплетений обеспечивает связь головного и спинного мозга (центральной нервной системы) с различными частями тела.

Вся информация от органов чувств, а также от рецепторов, расположенных по всей поверхности тела, поступает в особые сенсорные области полушарий головного мозга. Сигналы, передаваемые нервами и называемые импульсами, имеют электрическую природу, поскольку каждый нейрон обладает крошечным электрическим зарядом даже в состоянии покоя. Нервные импульсы проходят через мозг со скоростью до 400 км/ч, при этом каждую секунду поступают в мозг и выходят из него до 50 млн нервных сигналов. Основная часть всех постановок задач в этой области связана именно с передачей нервных импульсов. Рассмотрим некоторые из них.

Считается, что важнейшую роль в процессе передачи нервных импульсов играет мембрана нейрона, обладающая электроизолирующими свойствами и обеспечивающая разность электрических потенциалов между внутренним содержимым нейрона и внеклеточной жидкостью [50]. Потенциал покоя характеризует уровень поляризации мембраны, наружная поверхность которой электроположительна по отношению к внутренней. Генерируемый нейроном потенциал действия (или спайк) представляет собой

распространяющийся нервный импульс. В работе [50] дан подробный анализ как физических механизмов возникновения и распространения спайков (в том числе ионная калиево-натриевая гипотеза, суть которой сводится к наличию “противоградиентной” закачки внутрь клетки ионов калия и выброса наружу ионов натрия), так и математических формулировок гипотез о причинах поляризации. Здесь же представлена простейшая модель, позволяющая наблюдать периодичность самогенерации нейроном спайков. Модель сформулирована в виде нелинейного обыкновенного дифференциального уравнения с запаздыванием, описывающего изменение величины положительного отклонения  $u$  мембранного потенциала от уровня наибольшей поляризации:

$$\frac{du}{dt} = \lambda [-1 - R_1 \exp(-u^2) + R_2 \exp(-u^2(t-1))] u,$$

где правая часть уравнения отражает процесс натриевой и калиевой проводимости,  $\lambda$  — показатель экспоненты на нисходящем участке спайка, характеризующий скорость восстановления потенциала мембраны. Значения неизвестных коэффициентов определяются из асимптотического анализа. В результате было получено периодическое решение при заданных значениях параметров, достаточно хорошо воспроизводящее биологические данные о форме изолированного спайка и участке медленного роста потенциала мембраны, а также согласующееся с асимптотическими оценками биологического периода — интервала между соседними во времени максимумами решения.

Классическая модель Ходжкина — Хаксли генерации нервного импульса в нервных волокнах предложена для моделирования распространения возбуждения в гигантском аксоне кальмара [51]. Она включает в себя четыре нелинейных ОДУ, которые описывают соответственно процессы активации и инактивации натриевых каналов в нейронной мембране, проводимость калиевых каналов в зависимости от величины мембранного потенциала, а также устанавливают связь мембранного потенциала и текущего состояния калиево-натриевых каналов. Первое из уравнений модели представляет собой закон Кирхгофа, остальные строятся из общезначимых соображений с учётом экспериментальных данных:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial t} &= \Delta V - C^{-1} [\bar{g}_K (V - V_K) n^4 + \bar{g}_{Na} (V - V_{Na}) m^3 h + \bar{g}_l (V - V_l)], \\ \frac{\partial n}{\partial t} &= \frac{0.01(10 - V)}{\exp(0.1(10 - V)) - 1} (1 - n) - 0.125 \exp(-V/80) n, \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= \frac{0.1(25 - V)}{\exp(0.1(25 - V)) - 1} (1 - m) - 4 \exp(-V/18) m, \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= 0.07 \exp(-V/20) (1 - h) - \frac{1}{\exp(0.1(30 - V)) + 1} h. \end{aligned}$$

В этой модели  $V$  — мембранный потенциал,  $n$ ,  $m$  и  $h$  характеризуют проницаемость мембраны для ионов  $K^+$ ,  $Na^+$  и др. (более современные модели отличаются от данной в основном учётом большего количества типов ионов). “Тонким местом” модели является наличие большого числа коэффициентов уравнений, которые задаются на основании анализа эмпирических данных [51]. При определённых условиях для системы уравнений Ходжкина — Хаксли можно получить одиночные волновые решения, тем самым (в некотором смысле) доказывая, что теоретически нервный импульс передаётся как уединённая волна. Исследования показывают (см., в частности, [51–53]), что с позиций

анализа уединённых волн можно объяснить некоторые особенности передачи нервного импульса и, как следствие, воспользоваться известными теоретическими результатами и математическими моделями для углублённого изучения передачи нервных импульсов.

Во многих современных моделях для математического моделирования уединённых волн в передаче нервных импульсов используются нелинейные уравнения Шрёдингера. Так, постановка задачи взаимодействия двух спайков сводится в [54] к следующей системе уравнений для амплитуд оболочек нервных импульсов:

$$i \frac{\partial \psi_1}{\partial t} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 \psi_1}{\partial x^2} + \beta \psi_1 + i \gamma \psi_1 + \frac{2}{3} \alpha (|\psi_1|^2 + 2 |\psi_2|^2) \psi_1 = 0,$$

$$i \frac{\partial \psi_2}{\partial t} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 \psi_2}{\partial x^2} + \beta \psi_2 + i \gamma \psi_2 + \frac{2}{3} \alpha (|\psi_2|^2 + 2 |\psi_1|^2) \psi_2 = 0.$$

Модель позволяет проанализировать динамику одиночных (несвязанных) нервных импульсов, а также взаимодействие уединённых волн с различными и одинаковыми характеристиками и влияние диссипации на это взаимодействие [54].

#### 1.4. Сердечно-сосудистая система

Кровеносная (сердечно-сосудистая) система предназначена для транспорта крови. Сердце обеспечивает кровоток в системе кровеносных сосудов. Кровеносные сосуды, по которым кровь течёт от сердца, образуют артериальную систему, а сосуды, собирающие кровь и несущие её к сердцу, — венозную систему. Обмен веществ между кровью и тканями организма осуществляется с помощью капилляров, пронизывающих органы и большинство тканей. В теле взрослого человека содержится примерно 5.5 литров крови — жидкой соединительной ткани, состоящей из плазмы (~ 54% объёма) и клеток (~ 46% объёма) — эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. Плазма в свою очередь состоит из воды (90–92%) и белков, жиров, углеводов и других веществ (8–10%). Основные функции крови и кровеносной системы заключаются в связи органов и клеток для обеспечения их жизнедеятельности — в доставке кислорода, питательных веществ, гормонов, выведении продуктов распада веществ, поддержании постоянной температуры тела, защите от вредных микробов. Детальное описание системы кровообращения и постановок соответствующих задач дано в классических монографиях [4, 5], где рассмотрены механическое поведение крови, статические и динамические свойства сердца, микроциркуляция, транскапиллярный перенос веществ, механические свойства сосудов и движение в них крови, механика лёгочного кровообращения и многие другие важные для моделирования вопросы.

Систему кровообращения можно отнести к числу наиболее популярных объектов исследования гидродинамиков, изучающих проблемы медицины. Возможные физические постановки задач связаны с описанием общей циркуляции крови в организме человека (см., например, [55–61]), кровообращения в отдельных сосудах (в том числе с учётом структуры стенок сосудов [58, 62]) и органах — сердце, почках, головном мозге [55–58, 63, 64] в здоровом организме или при наличии повреждений. Большой интерес представляет изучение клеток крови и разнообразных процессов в кровеносной системе на микро- и наноразмере. Для исследования общих закономерностей движения крови в организме и отдельных органах используются наиболее популярные в настоящее время гидравлические модели на графах. Классические гидродинамические постановки на основе уравнений Навье — Стокса в первую очередь связаны с 2D- и 3D-моделированием

течений крови в крупных и мелких сосудах, причём для адекватного моделирования таких течений желательнее учитывать упругость и многослойность стенок сосуда, многокомпонентность крови и сложную реологию. Ниже будут приведены некоторые из характерных моделей.

**Моделирование сети сосудов.** Модель сети сосудов рассмотрим на примере комплексной нелокальной математической модели сердечно-сосудистой системы, представленной в цикле работ [55–58]. Модель устроена таким образом, что каждому ребру графа (кровеносному сосуду) сопоставлена система уравнений гемодинамики:

$$\frac{\partial s}{\partial t} + \frac{\partial us}{\partial x} = 0,$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left( \frac{u^2}{2} \right) + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = F_t + F_{tr},$$

где  $s$  — площадь поперечного сечения сосуда;  $u$  — скорость течения крови;  $p$  — давление,  $t$  — время;  $x$  — локальная пространственная координата,  $\rho$  — плотность крови ( $\rho = \text{const}$ );  $F_t$ ,  $F_{tr}$  — сила тяжести и сила трения. Дополнительно должно быть задано уравнение состояния, например,  $s = s(p, u, Q)$  ( $Q(t, x) = us$  — поток крови), при этом с учётом гиперболичности системы необходимо выполнение условия  $ds/dp > 0$ . В каждой вершине графа, где имеет место бифуркация сосудов, записываются уравнение неразрывности и условие непрерывности интеграла Бернулли:

$$\sum_i z_i s_i u_i = 0, \quad \frac{u_i^2}{2} + \frac{p_i}{\rho} = \frac{u_j^2}{2} + \frac{p_j}{\rho}, \quad i \neq j.$$

Для каждой вершины графа, соответствующей тканям, записываются уравнение сохранения вещества и уравнение фильтрации Дарси:

$$z_i s_i u_i + z_j s_j u_j = 0, \quad z_i s_i u_i = k_d (p_i - p_j),$$

где  $k_d$  — коэффициент фильтрации,  $z_i = \pm 1$ ,  $i, j$  — номера всех ребер, соединённых с каждой вершиной бифуркации. В граничных вершинах графа задаются краевые условия (например, некоторые законы изменения потоков или давления, “точечные” модели сердца и всей остальной части сосудистой системы).

Современные вычислительные ресурсы позволяют рассчитывать дерево сосудов произвольной топологии, в том числе специфичной для конкретного пациента. В отечественных научных коллективах (см., например, [10, 11, 16, 55–62]) значительные усилия направлены на создание программных комплексов для моделирования течения крови в замкнутой системе сосудов (графе сосудов) с целью проведения вычислительных экспериментов в интересах фундаментальной и практической медицины. Сюда относятся моделирование влияния гравитационных и физических нагрузок на сердечно-сосудистую систему, переноса веществ кровью по графу сосудов с учётом процессов сорбции-десорбции, почечной регуляции давления, а также оценка эффективности хирургических операций и т. п.

**Церебральное кровообращение** представляет собой одну из сложнейших областей исследования, в первую очередь вследствие чрезвычайной разветвленности сосудистой системы головного мозга. Центральным звеном этой части системы кровообращения считается артериальный виллизиев круг (назван в честь английского врача

XVII в. Thomas Willis) — сосудистый комплекс в основании мозга, представляющий собой соединение двух мощных сосудистых систем — внутренних сонных и позвоночных артерий, кровоснабжающих головной мозг. Одним из наиболее активно развиваемых и востребованных в практике моделирования мозгового кровообращения является описанный выше подход, связанный с квазиодномерными моделями на графах. В то же время развиваются и численные модели (рассмотрим их на примере [63]), в рамках которых делаются попытки воспроизведения реальной трёхмерной геометрии сосудистой системы (в настоящее время для этой цели широко используются данные компьютерной томографии), строится нерегулярная расчётная сетка и решаются уравнения Навье — Стокса. Компоненты тензора напряжений в большинстве работ определяются классическим соотношением

$$\tau_{ij} = -2\mu S_{ij}, \quad S_{ij} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right),$$

однако все чаще, учитывая неньютоновский характер крови, полагают [63]

$$\tau_{ij} = -2\eta\dot{\gamma}S_{ij}, \quad \dot{\gamma} = 2\sqrt{II_S} = \sqrt{2(S_{ij}S_{ij} - S_{kk}^2)},$$

где  $\mu$ ,  $\eta$  — коэффициенты молекулярной и эффективной вязкости,  $\dot{\gamma}$  — скорость сдвига, определяемая как функция второго инварианта  $II_S$  тензора скоростей деформации  $S_{ij}$ . Краткий обзор моделей эффективной вязкости можно найти, например, в [65]. В работе [63] используется модель (обобщенная Casson), в которой  $\eta$  представляется как функция гематокрита, однако более предпочтительной оказалась модель (Carreau-Yasuda), учитывающая асимптотическое поведение (индексы соответствуют вязкости при нулевой и бесконечной скорости сдвига):

$$\frac{\eta - \eta_\infty}{\eta_0 - \eta_\infty} = [1 + (\lambda\dot{\gamma})^a]^{\frac{n-1}{a}}.$$

Сопоставительный анализ показывает [63], что только при больших значениях скорости сдвига, когда клетки крови подвержены существенной деформации, неньютоновский характер крови оказывается малосущественным (в этих условиях обе модели неньютоновской среды дают результаты, близкие к классической ньютоновской постановке). Напротив, при малых и средних значениях  $\dot{\gamma}$  только неньютоновский подход дает результаты, адекватные наблюдаемым в лабораторных экспериментах. Опыт численных расчётов задач подобного масштаба свидетельствует о больших потенциальных возможностях гидродинамического подхода (в сочетании с технологиями параллельных вычислений) в моделировании самого широкого круга проблем человеческой системы кровообращения. В частности, в [63] выполнено моделирование кровообращения в виллизиевом круге и изучено влияние гравитационных и физических нагрузок на кровоток в этой части сосудистой системы.

Для численного исследования *движения и деформации нейтральных эритроцитов* в микроканале во внешнем неоднородном электрическом поле в работе [66] построена численная модель, основанная на уравнениях Навье — Стокса динамики вязкой несжимаемой жидкости. Для учёта характеристик электрического поля и механической прочности мембраны эритроцита в правую часть уравнений движения включены соответствующие интегральные члены.

**Приборы в потоке крови.** Имплантирование и заглатывание медицинских микро- и наноприборов с целью сбора диагностической информации и тонкой настройки лечения представляют собой передний край медицинской науки, открывающий революционные перспективы для медицины будущего. Уже сегодня реальностью становятся миниатюрные камеры, предназначенные для диагностических исследований в желудочно-кишечном тракте и кровеносной системе; внешние магнитные поля от магнитно-резонансной томографии, которые могут двигать микророботов, содержащих ферромагнитные частицы, через кровеносные сосуды; микромашины со жгутиковым двигателем для перемещения по жидкости, позволяющие проводить малоинвазивные микрохирургические операции в тех частях тела, которые недостижимы для традиционных технологий. При разработке подобных механизмов численное моделирование может стать одним из наиболее доступных инструментов проверки эффективности и реализуемости новых идей.

В работе [67] представлена математическая модель, описывающая основные физические механизмы при выработке электроэнергии для питания нанороботов за счёт кислорода и глюкозы, забираемых из плазмы крови. Роботы крепятся к стенкам кровеносного сосуда. С помощью насосов и ёмкостей для хранения бортового кислорода они могут собирать требуемый для поддержания собственной мощности кислород. Однако необходима всесторонняя оценка последствий кислородного истощения и местного повышения температуры для окружающих живых тканей. Для математического моделирования такого процесса используется система уравнений, в которую, помимо уравнений Навье — Стокса, описывающих течение крови в сосуде, а также уравнений диффузии тепла и химического вещества (кислорода и/или глюкозы), входят соотношения, описывающие кинетику выделения кислорода из эритроцитов и другие важные процессы. Наличие роботов учитывается в виде изменения границы кровеносного сосуда и постановки соответствующих граничных условий. Течение образуется за счёт перепада давления. Полученные результаты позволяют уточнить границы возможного при конструировании роботов, полностью полагающихся на потребление кислорода из окружающего кровотока, и определить новые аспекты в разработке нанороботов.

**Микрогемоциркуляция.** Обменные процессы происходят на микроциркуляционном уровне и включают в себя течение крови в капиллярах, транскапиллярный обмен, движение жидкости в интерстиции, обмен веществ между интерстициальной жидкостью и клетками ткани, дренаж в лимфатические капилляры (см., например, [68, 69] и цитируемую там литературу). В [69] рассматривается движение плазмы в окрестности единичного капилляра с учётом характерного периодического изменения внутрикапиллярного давления. Межкапиллярное пространство, состоящее из жидкости и распределённых в ней структурных элементов межклеточного пространства, представляется в виде неподвижной изотропной пористой среды. Плазма моделируется как несжимаемая вязкая ньютоновская жидкость. Таким образом, математическая модель основана на уравнениях, описывающих осесимметричные нестационарные фильтрационные течения вязкой жидкости в твёрдом пористом материале (задача решается в переменных интенсивность вихря — функция тока). Внутрикапиллярное давление характеризуется постоянным продольным градиентом, обеспечивающим равномерный кровоток, с зависимостью давления от времени, согласованной с экспериментальными данными. Численные эксперименты показали, в частности, общие и специфические свойства функционирования артериального, промежуточного и венозного участков капиллярной сети в обменных процессах.

**Тромбообразование.** В последние годы большое количество теоретических и экспериментальных работ посвящено изучению одной из важнейших защитных систем организма — системы свёртывания крови. Её нормальное функционирование гарантирует поддержание крови в жидком текучем состоянии, а в окрестности мест повреждения сосудов — быструю местную защитную реакцию организма в виде локального свёртывания крови (тромбообразования), которая обеспечивается каскадными биохимическими механизмами усиления сигнала из очага повреждения. При этом в клинической практике серьёзную проблему представляют некоторые критические пороговые явления, в частности, внезапный переход системы свёртывания из режима формирования локализованных заживляющих пристеночных тромбов к множественному тромбообразованию.

Обзор моделей тромбообразования можно найти в работах [70–74]. В [70, 71] подробно проанализирована схема реакций каскада свёртывания крови и приведена соответствующая система ОДУ. Для описания процесса свёртывания крови и тромбообразования в кровеносном сосуде используются также модели, основанные на уравнениях реакции-диффузии (см., например, [72, 73]). В качестве примера приведём модель работы [72], в рамках которой динамика свёртывания крови определяется производством и распределением по пространству веществ, выступающих в качестве активаторов и ингибиторов полимеризации фибрина — процесса, завершающего каскад реакций свёртывания крови (тромб представляет собой сгустки фибрин-полимера):

$$\begin{aligned}\frac{\partial \theta}{\partial t} &= D_1 \cdot \Delta \theta + \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \gamma \theta \phi - \kappa_1 \theta, \\ \frac{\partial \phi}{\partial t} &= D_2 \cdot \Delta \phi + \beta \theta \left(1 - \frac{\phi}{C}\right) \left(1 + \frac{\phi^2}{\phi_0^2}\right) - \kappa_2 \phi, \\ \frac{\partial \psi}{\partial t} &= k \theta,\end{aligned}$$

где  $\theta$  — концентрация активатора свёртывания (тромбина),  $\phi$  — концентрация ингибитора,  $\psi$  отображает степень полимеризации фибрина,  $\alpha, \beta, \gamma, C, \kappa_1, \kappa_2, \phi_0, \theta_0$  — кинетические параметры. В работе [74] формулируется математическая модель, описывающая кинетику производства и деструкции основных метаболитов системы свёртывания с учётом их переноса потоком крови и диффузии в сосудистом русле. Модель описывает движение жидкости в сосуде с изменяющейся во времени границей, причём это изменение определяется характером течения. Течение крови описывается стационарными (осреднёнными по времени) уравнениями динамики вязкой несжимаемой жидкости, дополняющими приведенную выше модель, в которой также учитывается конвективный перенос. При наличии локального повреждения на стенке сосуда участок поверхности представляется как место активации каскада биохимических реакций системы свёртывания крови с постановкой соответствующих граничных условий на стенке [74].

### 1.5. Лимфатическая система

Лимфатическая система является важной частью сосудистой и иммунной систем. Она играет исключительную роль в поддержании гомеостаза, контролируя объём внеклеточной жидкости и участвуя в борьбе с инфекциями. Хотя существует определённое сходство лимфатической и сердечно-сосудистой систем, но в их анатомии и физиологии имеются и принципиальные различия.

Лимфатическая система состоит из сети лимфатических сосудов, лимфатических узлов и лимфоидных органов. Межклеточная жидкость лимфа — прозрачная бесцветная жидкость, очень похожая на кровь, — движется по лимфатическим сосудам. Лимфа содержит белок (в гораздо меньшем количестве, чем кровь), лейкоциты и, в отличие от крови, в ней практически нет эритроцитов. Лимфа поступает в систему через небольшие лимфатические капилляры из интерстиция — окружающей тканевой жидкости, которая просочилась из системы кровообращения и может затем возвращаться в кровеносную систему. Каждый лимфатический сосуд снабжен входным клапаном, а их система предотвращает возвратное движение жидкости, действуя как минисердце и обеспечивая однонаправленное движение лимфы от малых сосудов к более крупным, а через них — к сердцу. Функция защиты от болезнетворных микробов и других неблагоприятных факторов осуществляется преимущественно в лимфатических узлах: их внутренняя структура чрезвычайно сложна, что способствует замедлению движения лимфы внутри узла и создаёт благоприятные условия для уничтожения нежелательных элементов.

Одна из наиболее известных моделей лимфатической системы предложена в работе [75]. Она представляет собой одномерную модель всей лимфатической системы, основана на уравнениях гидродинамики и в литературе упоминается как единственная модель общей циркуляции лимфатической системы. Дальнейшее развитие этот подход получил в [76, 77], где уточняется модель лимфатического сосуда. Подробный обзор моделей лимфатической системы можно найти в [75–78].

## 1.6. Дыхательная система

Дыхательная система — это совокупность органов, обеспечивающих дыхание и газообмен между вдыхаемым атмосферным воздухом и циркулирующей по малому кругу кровообращения кровью, а также терморегуляцию, голосообразование, обоняние, механическую и иммунную защиту от факторов внешней среды и другие жизненно важные функции. Дыхательную систему образуют верхние (полости носа, носоглотки и ротоглотки, а также частично ротовой полости) и нижние (гортань, трахея, бронхи) дыхательные пути и крупный парный орган — легкие. Переходная и дыхательная зоны лёгких состоят из сильно разветвленной сети мелких бронхиол и большого количества мелких альвеол, в которых осуществляется собственно газообмен. Взрослый человек в состоянии покоя совершает в среднем 14 дыхательных движений в минуту, каждый раз вдыхая до 400–500 мл воздуха (в спокойном состоянии).

Процесс движения воздуха в дыхательных путях может быть рассмотрен в рамках тех же моделей, что и течение крови по сосудам. Одним из наиболее проработанных является подход, основанный на квазиодномерных гидравлических моделях на графах, которые были представлены выше. Подробное описание таких моделей применительно к дыхательной системе имеется, в частности, в [79, 80], где на основании распределённой динамической системы на графах строится комплексная модель системы дыхания и замкнутой модели кровотока. Эластические свойства стенок трубки, задающие взаимосвязь между давлением в трубке и ее поперечным сечением, определяются дополнительным уравнением состояния. В работе [80] представлена также динамическая модель воздуха, попадающего в альвеолы из внешней среды при каждом вдохе (альвеолярного объёма).

Для описания газообмена в лёгких широко используются модели, оперирующие осреднёнными параметрами. Один из вариантов модели легкого был предложен в [81], где суммарная масса лёгких и грудной клетки предполагалась распределенной по поверхности резервуара переменного объёма. Механические свойства такого резервуара определяются интегральными характеристиками, описывающими сопротивление дыхательных путей, инерционность воздуха в них, упругость лёгких и грудной клетки. Модель базируется на уравнении идеального газа в изотермических условиях, уравнении движения оболочки резервуара и интегральном уравнении движения воздуха в дыхательных путях. Дальнейшее развитие данная модель получила в [80], где уравнения модели [81] записывались не для всего объёма лёгких, а лишь для его отдельных элементов, воздух в которые поступает по одной из дыхательных трубок.

В последние годы активно изучается течение воздуха в верхних дыхательных путях и в дыхательном тракте в целом с привлечением реалистичных 2D- и 3D-постановок (см., например, [82–84]). Исследование течения воздуха в носовой полости, в частности, имеет много аналогий с классическими задачами аэрогидродинамики и представляет большой интерес для современной медицины, так как сейчас активно развиваются новые методы введения лекарственных препаратов через нос ингаляционными способами в лёгкие или непосредственно на слизистую оболочку носовой полости. В работе [84] такие исследования проводятся на основе уравнений Навье — Стокса с воспроизведением реальной геометрии дыхательных путей, полученной на основе анализа результатов компьютерной томографии.

### 1.7. Желудочно-кишечный тракт

Пищеварительный (желудочно-кишечный) тракт представляет собой систему органов, предназначенную для переработки и извлечения из пищи питательных веществ, всасывания их в кровь и выделения из организма непереваренных остатков. Наиболее крупными органами данной системы являются желудок и печень.

**Печень** — жизненно важный орган, располагающийся в брюшной полости и имеющий чрезвычайно сложную внутреннюю структуру. Печень участвует в процессе пищеварения, кроветворения и синтеза гормонов, обезвреживает чужеродные вещества (аллергены, яды и токсины), служит депо для довольно значительного объёма крови, который может быть выброшен в общее сосудистое русло при кровопотере или шоке за счёт сужения сосудов, кровоснабжающих печень.

Рассмотрим лишь один весьма важный аспект численных исследований, относящийся к проблеме создания и функционирования искусственной печени. Острая печёночная недостаточность является тяжёлым заболеванием с весьма высоким уровнем смертности (60–90%). В настоящее время только эффективная терапия ортотопической трансплантации печени (т. е. пересаживаемой на место удалённого органа) позволяет продлить жизнь пациента, однако несмотря на значительные успехи до сих пор данная процедура не считается рутинной. Для преодоления негативных последствий трансплантации печени или регенерации родной печени крайне важной является разработка системы поддержки таких больных посредством аппарата искусственной печени.

Системы искусственной печени обычно состоят из биореактора, в котором высевают живые клетки гепатоцитов (например, раковые клетки, которые прикрепляются и растут в экстракапиллярном пространстве диализатора с полупроницаемой мембраной). Подобные устройства способны обеспечить одну или сразу несколько жизненно важ-

ных функций печени — детоксикацию, метаболизм питательных веществ, синтез ряда необходимых организму веществ, депонирование крови и антибактериальную защиту. При прохождении плазмы через диализатор связанные с белком токсины, специфичные для печёночной недостаточности, превращаются в более безвредные, менее токсичные или легче удаляемые из организма соединения. В раковых клетках также происходит синтез факторов свёртывания крови. При этом плазма не имеет непосредственного контакта с этими клетками. Важнейшими вопросами для эффективного функционирования системы искусственной печени являются, в частности, локальный поток плазмы и транспорт кислорода.

Численные методы вычислительной гидродинамики представляют собой эффективный инструмент исследования динамики потоков плазмы, транспорта оксигенатора и анализа конфигурации установки искусственной печени. В качестве математической модели движения плазмы в работе [85] используются стационарные трёхмерные уравнения Навье—Стокса (в цитируемой работе расчёты проводились с использованием Fluent 6.2). Моделирование транспорта и потребления кислорода в микромоделях искусственной печени выполнялось на основе уравнения

$$\frac{\partial}{\partial x_i} \left( \rho u_i \phi - \rho D \frac{\partial \phi}{\partial x_i} \right) = -\rho V_M \rho_{cell} \frac{\phi}{\phi + \alpha K_M},$$

где  $\phi = \alpha^* pO_2$  — переносимый скаляр (концентрация кислорода, представленная как произведение растворимости на парциальное давление  $pO_2$ ),  $D$  — коэффициент диффузии, принимающий разные значения для плазмы крови и питательной среды. Разработанная численная модель была применена к двум возможным микромоделям искусственной печени с двумя разными капиллярными узорами с целью получения информации, которая в итоге должна привести к разработке более надёжной и эффективной установки искусственной печени.

**Желудок** — полый мышечный орган, представляющий собой значительное расширение пищеварительной трубы, которое располагается между пищеводом и двенадцатиперстной кишкой. Желудок является резервуаром для проглоченной пищи, а также осуществляет химическое переваривание этой пищи, секрецию биологически активных веществ и выполняет функцию всасывания.

Численное моделирование даёт уникальную возможность заглянуть в гидродинамику желудочного содержимого. Подобные исследования могут сыграть фундаментальную роль в изучении механизмов, участвующих в процессе пищеварения. Численное моделирование основывается на следующих составляющих: уравнения Навье—Стокса динамики несжимаемой жидкости, сложная геометрия, требующая использования современных сеточных технологий, сложная моторика и, в идеале — учёт сложнейших физико-химических процессов, шероховатости внутренних стенок желудка и ряда других факторов. В частности, в работе [86] представлена 3D-модель изменения формы желудка вследствие подвижности его стенок при пищеварении и предпринята попытка описания динамики желудочного содержимого различной вязкости. В модели [86] реализуются два типа двигательной активности желудка: медленная слабая волновая деятельность, вызывающая небольшое углубление стенки желудка, и регулярные перистальтические сокращения в середине живота (считается, что они происходят каждые 20 с на расстоянии 15 см от привратника с продолжительностью 58 с и распространяются с постоянной скоростью 2.3 мм/с по горизонтальной оси в плоскости симметрии желудка). Отмечается, что, несмотря на весьма широкий спектр реологических свойств

разных видов жидкой пищи, лишь немногие из них обладают ньютоновским поведением. Среди этих продуктов еще меньше имеют вязкость того же порядка, что вода. Вследствие ламинарного характера течения в желудке и близости стенок желудка реологические свойства желудочного содержимого могут играть одну из ключевых ролей. Полученные численные результаты довольно хорошо согласуются с экспериментальными данными. Они показывают, в частности, что в противовес традиционной идее быстрой и полной гомогенизации пищи сильновязкое содержимое желудка плохо перемешивается.

### 1.8. Апоптоз

Апоптоз (греч. — опадание листьев) — генетически заложенная программа гибели клеток, регулируемый процесс самоликвидации на клеточном уровне, который не только позволяет удалить ненужные, повреждённые или инфицированные клетки, но и выполняет центральную роль в поддержании клеточного гомеостаза. Апоптотическая гибель клеток происходит без воспаления, что отличает данный процесс “разумной” самоликвидации клеток от губительного для организма некроза. Ежедневно в здоровом организме рождается несколько десятков миллиардов новых клеток (за год их общая масса оказывается сопоставимой с массой тела) и такое же их количество гибнет, в основном за счёт апоптоза. При этом с последствиями сбоя в апоптозе связываются многие тяжелейшие заболевания, среди которых нейродегенерация (болезнь Альцгеймера и т. п.), остеопороз, остановка роста, преждевременное старение внутренних органов и рак. Изучению апоптоза посвящены, в частности, работы [87–102], в которых можно найти более полный обзор соответствующей литературы.

Особое место в современных исследованиях занимает связь апоптоза, старения и рака [87]. Ученые предполагают, что белок p53, вовлеченный в процессы подавления рака, может влиять и на скорость старения организма. Установлено, что лабораторные мыши, вырабатывающие слишком много белка p53, старели также слишком рано. Кроме того, у них преждевременно развивался остеопороз и уменьшался размер внутренних органов, но несмотря на это не развивался рак.

Известно [87–91], что в ответ на сигналы о клеточном повреждении белок p53 либо останавливает клеточный цикл для устранения повреждения (восстановления генома), либо инициирует апоптотическую гибель клетки. При этом в организме должен действовать механизм регулирования избыточного продуцирования p53 и его чрезмерного подавления (последнее повышает риск развития рака). Центральное место в этом механизме занимает взаимосвязь p53 с белком Mdm2, который способствует угнетению p53. При накоплении дефектов ДНК белок Mdm2 быстро деградирует, что позволяет p53 накапливаться и полностью активироваться. Одновременно при повышении уровня белка p53 ген Mdm2 активизируется, способствуя его разрушению, что важно для восстановления низкого уровня p53 после завершения стресса. Необходимо отметить, что обозначенный здесь механизм представляет собой лишь весьма упрощённую схему, за каждым элементом которой стоит сложнейшая система взаимодействий. Многие аспекты этого процесса остаются пока малоизученными или неизвестными и находятся под пристальным вниманием исследователей.

Математическое моделирование взаимосвязи p53—Mdm2, основанное на моделях разной степени сложности, осуществлялось в целом ряде работ [91–102], при этом, в частности, в [99, 100] математическое моделирование является дополнением к углуб-

лённому теоретическому анализу используемых моделей. Полученные результаты дают качественное согласие с лабораторными исследованиями, свидетельствующими о колебательном характере взаимодействия двух белков при воздействии на клетки УФ-излучением (см., например, [91, 94]).

Одна из простейших нелинейных 2D-моделей взаимосвязи p53—Mdm2, включающая в себя ОДУ с запаздывающим аргументом, предложена в [92] (см. также [95]):

$$\frac{dy_1}{dt} = s - af(y_1(t), y_2(t)) - by_1(t), \quad (1)$$

$$\frac{dy_2}{dt} = c_1g(y_1(t - \tau), y_2(t - \tau)) - c_2y_2(t), \quad (2)$$

где взаимодействие белков определяется функциями

$$f(y_1, y_2) = \frac{1}{2} \left( y_1 + y_2 + k_f - \sqrt{(y_1 + y_2 + k_f)^2 - 4y_1y_2} \right), \quad (3)$$

$$g(y_1, y_2) = \frac{y_1 - f(y_1, y_2)}{y_1 + k_g - f(y_1, y_2)}. \quad (4)$$

Здесь  $y_1$  и  $y_2$  — концентрации белков p53 и Mdm2;  $s$  — скорость производства p53;  $a$  — скорость деградации p53 посредством убиквитинирования (присоединения к белку-мишени белка убиквитина для инициирования деградации, а также для регуляции локализации и функционирования этого белка);  $b$  — скорость самопроизвольного распада p53;  $c_1$  — скорость производства белка Mdm2, в том числе за счёт взаимодействия с p53;  $c_2$  — скорость деградации белка Mdm2;  $k_f$  — константа диссоциации комплекса p53—Mdm2;  $k_g$  — константа диссоциации белка P53 и гена Mdm2 (более детальное описание параметров приведено в [92, 95–97]).

Запаздывание предполагает задание начальных данных для системы (1)–(4) в виде функций “истории”:

$$y_k(\theta) = \varphi_k(\theta), \quad \theta \in [-\tau, 0], \quad k = 1, 2. \quad (5)$$

Значения параметров модели (1)–(4)

$$\begin{aligned} s &= 1 \text{ c}^{-1}, & a &= 3 \times 10^{-2} \text{ c}^{-1}, & b &= 10^{-4} \text{ c}^{-1}, \\ c_1 &= 1 \text{ c}^{-1}, & c_2 &= 10^{-2} \text{ c}^{-1}, & k_f &= 180, & k_g &= 28 \end{aligned} \quad (6)$$

согласованы с данными известных лабораторных исследований и вслед за [92, 95–97] принимаются для данной модели как базальные, т. е. соответствующие нормальному состоянию здорового организма. Параметр  $\tau$  определяет время запаздывания реакции Mdm2 на изменение состояния белка p53 и согласно лабораторным наблюдениям может изменяться от нескольких минут до нескольких часов в зависимости от фактора стресса системы (как правило, в лабораторных исследованиях факторами стресса, иницирующими апоптоз, являются ультрафиолетовое и другие виды облучения клеток). В работах [92, 97] представлены некоторые теоретические оценки решений для данной модели. Результаты [92, 95] указывают на возможность ситуаций, когда стресс в виде внезапного существенного уменьшения одного из параметров системы — константы диссоциации  $k_f$  — запускает механизм реагирования в системе p53—Mdm2, характеризующийся возникновением периодических колебаний. Такие колебания могут позволить

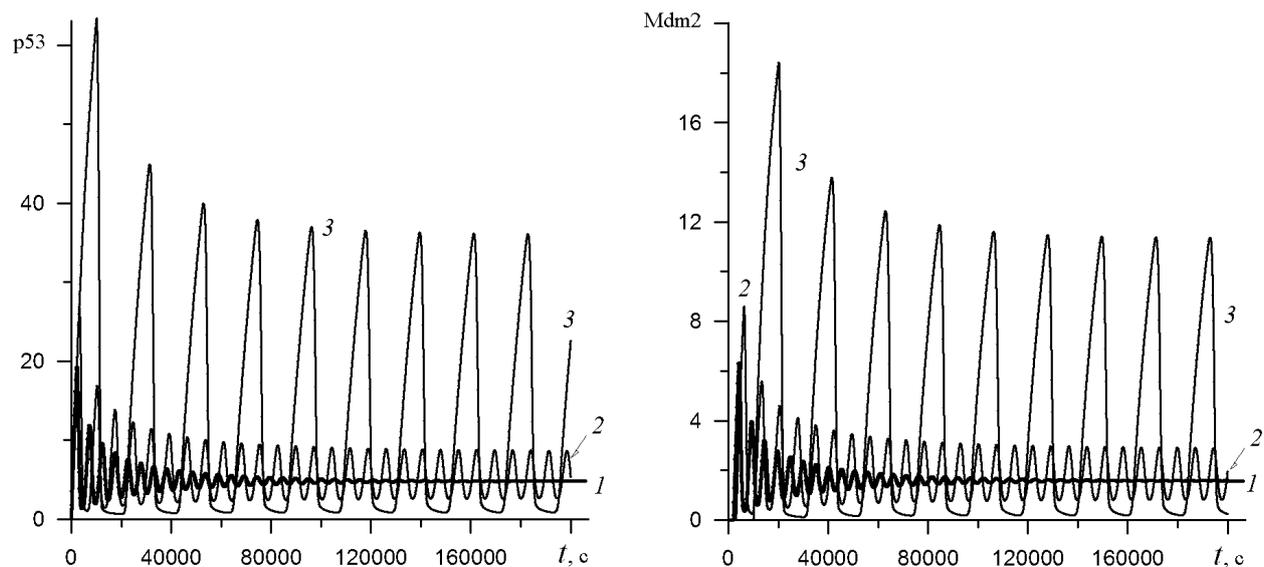
клеткам восстановить свою ДНК, не рискуя необратимыми последствиями продолжающейся чрезмерной активации p53.

В базальных условиях единственным параметром, способным повлиять на характер решения, является параметр запаздывания. Система (1)–(4) с параметрами (6) имеет состояние равновесия, к которому сходятся все затухающие решения, соответствующие достаточно широкому диапазону значений параметра запаздывания. Период колебаний возрастает пропорционально значению  $\tau$ . При этом математическая модель обеспечивает запуск биологического механизма отрицательной обратной связи в виде затухающих колебаний двух концентраций, происходящих практически в противофазе. Поочередное варьирование параметров системы (при фиксированных базальных значениях остальных параметров) позволяет установить условия, при которых происходит бифуркация решения из предельной точки в предельный цикл. Ключевыми бифуркационными параметрами в этих численных экспериментах являются параметр запаздывания и константа диссоциации  $k_f$ . Для иллюстрации подобного поведения концентраций белков p53 и Mdm2 в условиях, соответствующих реальным значениям параметра запаздывания  $\tau$  (до 10000 с), на рисунке приведены решения задачи (1)–(5) с базальными (6) (за исключением  $s$  и  $k_f$ ) значениями коэффициентов уравнений.

В рамках принятой модели при отклонении параметров системы от базальных значений возникают следующие ситуации:

- 1) значительное накопление p53 при весьма низком уровне его ингибитора Mdm2;
- 2) значительное накопление Mdm2, приводящее к занижению уровня p53;
- 3) запуск периодического процесса;
- 4) быстрое затухание колебаний концентраций белков с выходом на постоянные стационарные значения.

Отметим, что в первых двух случаях может наблюдаться либо чрезмерная активация, либо нежелательное затухание апоптоза. Это может приводить к весьма серьёзным негативным последствиям для организма в виде преждевременного старения



Решение задачи (1)–(5) при значениях запаздывания, соответствующих реальным условиям:

$$1 - \tau = 2000 \text{ с}, 2 - \tau = 3000 \text{ с}, 3 - \tau = 10\,000 \text{ с} \quad (s = 0.01 \text{ с}^{-1}, k_f = 18)$$

органов — в первом случае или повышения риска онкологических заболеваний — во втором. Расчёты показывают, что рост запаздывания реакции Mdm2 также может способствовать дестабилизации нормального состояния системы вследствие избыточного накопления и активации p53 из-за длительного отсутствия реакции организма в виде активации и/или накопления ингибитора. В то же время для большей части возникающих ситуаций характерны затухающие решения, что указывает на в достаточной мере устойчивую реакцию системы на описанные стрессы. Наличие лишь нескольких пиков в концентрации p53 согласуется с известными экспериментальными данными [87–89, 91].

## Заключение

Разработка математических моделей физиологических процессов в здоровом организме, а также тех медико-биологических проблем, которые сопровождают болезненное состояние пациента, является бурно развивающейся областью математического моделирования. При этом численное моделирование представляется исключительным по эффективности и доступности инструментом исследования проблем биологии и медицины. Из анализа литературы следует, что сложность и детальная проработанность физических и математических постановок задач в современных условиях непосредственным образом связаны с быстрым ростом вычислительных ресурсов, а в медицине — с революцией в сфере инструментальной и диагностической оснащённости, обеспечивающей проникновение на принципиально новые уровни понимания медико-биологических процессов. В зарубежных исследованиях значительна доля работ, выполняемых по непосредственным заказам ведущих медико-биологических лабораторий с использованием коммерческих и общедоступных программных средств. В целом ряде отечественных научных коллективов взаимосвязь врачей-практиков и специалистов в области численного моделирования также является реальностью. При этом достаточно велико число работ, в которых фундаментальная научная составляющая выходит на передний план, определяя в будущем приоритетную роль вычислительных технологий в обеспечении высокоэффективного медицинского обслуживания, здоровья и активного долголетия человека.

## Список литературы

- [1] ПЕТРОВ И.Б. Математическое моделирование в медицине и биологии на основе моделей механики сплошных сред // Труды МФТИ. 2009. Т. 1, № 1. С. 5–16.
- [2] РЕГИРЕР С.А. Лекции по биологической механике. М.: МГУ, 1980.
- [3] БЕЙЛИ Н. Математика в биологии и медицине: Пер. с англ. М.: Мир, 1970.
- [4] КАРО К., ПЕДЛИ Т., ШРОТЕР Р., СИД У. Механика кровообращения: Пер. с англ. М.: Мир, 1981. 624 с.
- [5] ПЕДЛИ Т. Гидродинамика крупных кровеносных сосудов: Пер. с англ. М.: Мир, 1983. 401 с.
- [6] МАРЧУК Г.И. Математические модели в иммунологии. М.: Наука, 1985. 240 с.
- [7] РЕМИЗОВ А.Н. Медицинская и биологическая физика. М.: Высшая школа, 1987. 638 с.
- [8] РЕЗНИЧЕНКО Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. Ч. 1. Ижевск: РХД, 2002. 231 с.

- [9] МАКАРОВ И.М. Информатика и медицина. М.: Наука, 1997. 208 с.
- [10] КОМПЬЮТЕРНЫЕ модели и прогресс медицины / Под ред. О.М. Белоцерковского, А.С. Холодова. М.: Наука, 2001. 300 с.
- [11] МЕДИЦИНА в зеркале информатики / Под ред. О.М. Белоцерковского, А.С. Холодова. М.: Наука, 2008. 242 с.
- [12] БЕГУН П.И., АФОНИН П.Н. Моделирование в биомеханике. М.: Высшая школа, 2004. 389 с.
- [13] СМОЛЯНИНОВ В.В. Математические модели биологических тканей. М.: Наука, 1980. 368 с.
- [14] РОМАНОВСКИЙ Ю.М., СТЕПАНОВ Н.В., ЧЕРНАВСКИЙ Д.С. Математическая биофизика. М.: Наука, 1984. 304с.
- [15] СИСТЕМНАЯ компьютерная биология / Под ред. Н.А. Колчанова, С.С. Гончарова, В.А. Лихошвая, В.А. Иванисенко. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008. 769 с.
- [16] СИСТЕМА кровообращения и артериальная гипертензия: Биофизические и генетико-физиологические механизмы, математическое и компьютерное моделирование / Под ред. Л.Н. Ивановой, А.М. Блохина, А.Л. Маркеля. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008. 252 с.
- [17] СУДАКОВ К.В., АНДРИАНОВ В.В., ВАГИН Ю.Е., КИСЕЛЕВ И.И. Физиология человека: Атлас динамических схем. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 416 с.
- [18] FUNDAMENTAL Medical and Engineering Investigations on Protective Artificial Respiration: A Collection of Papers from the DFG funded Research Program PAR (Notes on Numerical Fluid Mechanics and Multidisciplinary Design. Vol. 116) / Eds. M. Klaas, E. Koch, W. Schröder. Springer-Verlag, 2011. 186 p.
- [19] ФЕДОРОВ А.Е., АДАМОВ А.А. Моделирование поведения кожи человека при больших деформациях // Рос. журнал биомеханики. 2007. Т. 11, № 1. С. 76–83.
- [20] ФЕДОРОВ А.Е., САМАРЦЕВ В.А., АДАМОВ А.А. О моделировании кожи человека // Изв. Саратовского ун-та. Математика. Механика. Информатика. 2007. Т. 7, вып. 2. С. 57–61.
- [21] DANIELSON D.A. Human skin as an elastic membrane // J. of Biomechanics. 1973. Vol. 6, No. 5. P. 539–546.
- [22] TONG P., FUNG Y.C. The stress-strain relationship for the skin // Ibid. 1976. Vol. 9, No. 10. P. 649–657.
- [23] LANIR Y., FUNG Y.C. Two-dimensional mechanical properties of rabbit skin. I. Experimental system // Ibid. 1974. Vol. 7, No. 1. P. 29–34.
- [24] LANIR Y., FUNG Y.C. Two-dimensional mechanical properties of rabbit skin. II. Experimental results // Ibid. 1974. Vol. 7, No. 2. P. 171–182.
- [25] LANIR Y. A structural theory for the homogeneous biaxial stress-strain relationships in flat collagenous tissues // Ibid. 1979. Vol. 12, No. 6. P. 423–436.
- [26] LANIR Y. Constitutive equations for fibrous connective tissues // Ibid. 1983. Vol. 16, No. 1. P. 1–12.
- [27] BISCHOFF J.E., ARRUDA E.M., GROSH K. A microstructurally based orthotropic hyperelastic constitutive law // Transactions of the ASME. 2002. Vol. 69. P. 570–579.
- [28] BISCHOFF J.E., ARRUDA E.M., GROSH K. Finite element simulations of the orthotropic hyperelasticity // Finite Elements in Analysis and Design. 2002. Vol. 38. P. 983–998.

- [29] BISCHOFF J.E., ARRUDA E.M., GROSH K. Finite element modeling of human skin using an isotropic, nonlinear elastic constitutive model // *J. of Biomechanics*. 2000. Vol. 33, No. 6. P. 645–52.
- [30] LARRABEE W.F., GALT J.A. A finite element model of skin deformation. III. The finite element model // *Laryngoscope*. 1986. Vol. 96. P. 413–419.
- [31] KIRBY S.D., WANG B., TO C.W., LAMPE H.B. Nonlinear, three-dimensional finite-element model of skin biomechanics // *J. of Otolaryngology*. 1998. Vol. 27, No. 3. P. 153–160.
- [32] RETEL V., VESCOVO P., JACQUET E. ET AL. Nonlinear model of skin mechanical behaviour analysis with finite element method // *Skin Res. & Technology*. 2001. Vol. 7, No. 3. P. 152–158.
- [33] HENDRIKS F.M. *Mechanical Behaviour of Human Epidermal and Dermal Layers in Vivo*. CityEindhoven : Techn. Univ. CityplaceEindhoven, 2005. 107 p.
- [34] PENNES H.H. Analysis of tissue and arterial blood temperature in the resting human forearm // *J. of Appl. Physiology*. 1948. Vol. 1. P. 93–102.
- [35] TUNNELL J.W., WANG L.V., ANVARI B. Optimum pulse duration and radiant exposure for vascular laser therapy of dark port-wine skin: A theoretical study // *Appl. Optics*. 2003. Vol. 42, No. 7. P. 1367–1378.
- [36] WANG L., JACQUES S.L., ZHENG L. MCML — Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues // *Comput. Methods Programs Biomed*. 1995. Vol. 47. P. 131–146.
- [37] WEAVER J.A., STOLL A.M. Mathematical model of skin exposed to thermal radiation // *Aerosp. Med*. 1969. Vol. 40. P. 24–30.
- [38] JOUNG W.D., YI S.C. The computational simulation of skin-permeation of vitamins C and E // *J. Ind. Eng. Chem*. 2002. Vol. 8, No. 2. P. 191–195.
- [39] YOKOYAMA S., TAO M., KAKUTA N. Prediction computer program for whole body temperatures and its application under various working level and thermal environmental condition combinations // *Industrial Health*. 2007. Vol. 45. P. 118–124.
- [40] MENDIS K. Finite element modelling of the brain to establish diffuse axonal injury criteria: PhD Dissert. Ohio State Univ., 1992.
- [41] YOGONANDAN N., PINTAR F.A., SANCES A. ET AL. Biomechanics of skull fracture // *Proc. of the Head Injury Symp*. Washington DC, 1994. P. 227–236.
- [42] ZHOU C., KAHLIL T.B., DRAGOVIC L.J. Head injury assessment of a real world crash by finite element modelling // *Proc. of the AGARD Conf*. New Mexico, USA, 1996. P. 81–87.
- [43] BRANDS D., BOVENDEERD P., WISMANS J. On the potential importance of non-linear viscoelastic material modelling for numerical prediction of brain tissue response: Test and application // *Stapp Car Crash J*. 2002. Vol. 46. P. 1–19.
- [44] WILLINGER R., BAUMGARTNER D. Human head tolerance limits to specific injury mechanisms // *Intern. J. Crashworthiness*. 2003. Vol. 8. P. 605–617.
- [45] DOMMELEN J., VAN DER SANDE T., HRAPKO M., PETERS G. Mechanical properties of brain tissue by indentation: Interregional variation // *J. of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2010. Vol. 3. P. 158–166.
- [46] SHEN F., TAY T.E., LI J.Z. ET AL. Modified bilston nonlinear viscoelastic model for finite element head injury studies // *J. of Biomechanical Eng. Trans. of the ASME*. 2006. Vol. 128, No. 5. P. 797–801.
- [47] АГАПОВ П.И. Численное моделирование патологических процессов при черепно-мозговых травмах // *МКО*. 2005. Ч. 2. С. 624–632.

- [48] АГАПОВ П.И., БЕЛОЦЕРКОВСКИЙ О.М., ПЕТРОВ И.Б. Численное моделирование последствий механического воздействия на мозг человека // Журн. вычисл. математики и матем. физики. 2006. Т. 46, № 9. С. 1711–1720.
- [49] BELINGARDI G., CHIANDUSSI G., GAVIGLIO I. Development and validation of a new finite element model of human head // Proc. 19th Intern. Techn. Conf. of the Enhanced Safety of Vehicle (ESV). Washington, DC, 2005.
- [50] МАЙОРОВ В.В., МЫШКИН И.Ю. Математическое моделирование нейронной сети на основе уравнений с запаздыванием // Матем. моделирование. 1990. Т. 2, № 11. С. 64–76.
- [51] HODGKIN A.L., HUXLEY A.F. A quantitative description of membrane current and its application conduction and excitation in nerve // J. Physiol. 1952. Vol. 117. P. 500–544.
- [52] WANG X.Y., ZHU Z.S., LU Y.K. Solitary wave solutions of the generalised Burgers-Huxley equation // J. Phys. A. 1990. Vol. 23. P. 271–274.
- [53] WANG X.Y. Exact and explicit solitary wave solutions for the generalised fisher equation // Phys. Lett. A. 1988. Vol. 131, No. 4. P. 277–279.
- [54] HU J., WANG J., BAO X. Characteristics of coupled solitary waves in nerve impulse transmission with dissipation // Intern. J. of Digital Content Technology and its Appl. 2009. Vol. 3, No. 2. P. 1–4.
- [55] АБАКУМОВ М.В., ГАВРИЛЮК К.В., ЕСИКОВА Н.Б. и др. Математическая модель гемодинамики сердечно-сосудистой системы // Диф. уравнения. 1997. Т. 33, № 7. С. 892–898.
- [56] АБАКУМОВ М.В., АШМЕТКОВ И.В., ЕСИКОВА Н.Б. и др. Методика математического моделирования сердечно-сосудистой системы // Матем. моделирование. 2000. Т. 12, № 2. С. 106–117.
- [57] КОШЕЛЕВ В.Б., МУХИН С.И., СОКОЛОВА Т.В. и др. Математическое моделирование гемодинамики сердечно-сосудистой системы с учётом влияния нейрорегуляции // Там же. 2007. Т. 19, № 3. С. 15–28.
- [58] МУХИН С.И., МЕНЯЙЛОВА М.А., СОСНИН Н.В., ФАВОРСКИЙ А.П. Аналитическое исследование стационарных гемодинамических течений в эластичной трубке с учётом трения // Диф. уравнения. 2007. Т. 43, № 7. С. 987–992.
- [59] БЛОХИН А.М., ТРАХИНИН Ю.Л., БИБЕРДОРФ Э.А., ПОПОВА Н.И. Глобальное моделирование артериальной системы человека // Система кровообращения и артериальная гипертензия: Биофизические и генетико-физиологические механизмы, математическое и компьютерное моделирование / Под ред. Л.Н. Ивановой, А.М. Блохина, А.Л. Маркеля. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008. С. 106–134.
- [60] КОЛПАКОВ Ф.А., ШАРИПОВ Р.Н., ЕВШИН И.С. и др. Компьютерное моделирование системы кровообращения // Система кровообращения и артериальная гипертензия: Биофизические и генетико-физиологические механизмы, математическое и компьютерное моделирование / Под ред. Л.Н. Ивановой, А.М. Блохина, А.Л. Маркеля. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008. С. 135–204.
- [61] СЕМИСАЛОВ Б.В. Построение и анализ комплексной модели сердечно-сосудистой системы человека, включая биофизические и биохимические блоки // Вестник НГУ. Математика. Механика. Информатика. 2010. Т. 10, вып. 1. С. 95–107.
- [62] МЕДВЕДЕВ А.Е., САМСОНОВ В.И., ФОМИН В.М. Математическое моделирование течения крови в сосудах // Система кровообращения и артериальная гипертензия: Биофизические и генетико-физиологические механизмы, математическое и компьютерное моделирование / Под ред. Л.Н. Ивановой, А.М. Блохина, А.Л. Маркеля. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008. С. 80–105.

- [63] SUNG C., KIRIS C., KWAK D., DAVID T. Numerical Models of Human Circulatory System under Altered Gravity: Brain Circulation. AIAA Paper. 2004. No. 1092. 12 p.
- [64] WATERS S.L., ALASTRUEY J., BEARD D.A. ET AL. Review. Theoretical models for coronary vascular biomechanics: Progress & challenges // Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2011. Vol. 104. P. 49–76.
- [65] MARCINKOWSKA-GAPINSKA A., GAPINSKI J., ELIKOWSKI W. ET AL. Comparison of three rheological models of shear flow behavior studied on blood samples from post-infarction patients // Med. Bio. Eng. Comput. 2007. Vol. 45. P. 837–844.
- [66] LI H., YE T., LAM K.Y. Numerical modeling of motion trajectory and deformation behavior of a cell in a nonuniform electric field // Biomicrofluidics. 2011. Vol. 5. P. 021101-1–021101-9.
- [67] HOGG T., FREITAS R.A. Chemical power for microscopic robots in capillaries // Nanomedicine. 2010. Vol. 6, No. 2. P. 298–317.
- [68] ШАВРЫКИНА Н.С. Математическое моделирование микроциркуляторных процессов // Рос. журн. биомеханики. 2005. Т. 9, № 3. С. 70–88.
- [69] ХМЕЛЬ Т.А., ФЕДОРОВ А.В., ФОМИН В.М., ОРЛОВ В.А. Моделирование процессов микрогемодиализации с учётом пульсовых колебаний давления // Прикл. механика и техн. физика. 2011. Т. 52, № 2. С. 92–102.
- [70] KESSELS H., WILLEMS G.M., NEMKER H.C. Analysis of trombin generation in plasma // Comput. Biol. Med. 1994. Vol. 24. P. 277–288.
- [71] JONES C.J., MANN K.G. A model for the tissue factor pathway to thrombin. II. A mathematical simulation // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269, No. 37. P. 23367–23373.
- [72] ЛОБАНОВ А.И., СТАРОЖИЛОВА Т.К., ЗАРНИЦЫНА В.И., АТАУЛЛАХА Ф.И. Сравнение двух математических моделей для описания пространственной динамики процесса свёртывания крови // Матем. моделирование. 2003. Т. 15, № 1. С. 14–28.
- [73] ЛОБАНОВ А.И., СТАРОЖИЛОВА Т.К., ГУРИЯ Г.Т. Численное исследование структурообразования при свёртывании крови // Там же. 1997. Т. 9, № 8. С. 83–95.
- [74] ЧУЛИЧКОВ А.Л., НИКОЛАЕВ А.В., ЛОБАНОВ А.И., ГУРИЯ Г.Т. Пороговая активация свёртывания крови и рост тромба в условиях кровотока // Там же. 2000. Т. 12, № 3. С. 75–96.
- [75] REDDY N.P., KROUSKOP T.A., NEWELL P.H. Biomechanics of a lymphatic vessel // Blood Vessels. 1975. Vol. 12. P. 261–278.
- [76] MACDONALD A.J., ARKILL K.P., TAVOR G.R. ET AL. Modeling flow in collecting lymphatic vessels: One-dimensional flow through a series of contractile elements // J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2008. Vol. 295. P. H305–H313.
- [77] MACDONALD A.J. The Computational Modelling of Collecting Lymphatic Vessels. PhD. Thesis. Univ. of Exeter. UK, 2008. 195 p.
- [78] MARGARIS K.N., BLACK R.A. Review. Modelling the lymphatic system: Challenges and opportunities // J. R. Soc. Interface. 2011. 13 p. doi:10.1098/rsif.2011.0751.
- [79] ХОЛОДОВ А.С. Некоторые динамические модели внешнего дыхания и кровообращения с учётом их связности и переноса веществ // Компьютерные модели и прогресс медицины / Под ред. О.М. Белоцерковского, А.С. Холодова. М.: Наука, 2001. С. 127–163.
- [80] СИМАКОВ С.С., ХОЛОДОВ А.С. Численное исследование содержания кислорода в крови человека при низкочастотных воздействиях // Матем. моделирование. 2008. Т. 20, № 4. С. 87–102.

- [81] ДЪЯЧЕНКО А.И. Исследование однокомпонентной модели механики лёгких // Медицинская биомеханика. 1986. Т. 1. С. 147–152.
- [82] WEXLER D., SEGAL R., KIMBELL J. Aerodynamic effects of inferior turbinate reduction. Computational fluid dynamics simulation // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2005. Vol. 131, No. 12. P. 1102–1107.
- [83] DOORLY D.J., TAYLOR D.J., GAMBARUTO A.M. ET AL. Nasal architecture: form and flow // Phil. Trans. R. Soc. A. 2008. Vol. 366. P. 3225–3246.
- [84] ФОМИН В.М., ВЕТЛУЦКИЙ В.Н., ГАНИМЕДОВ В.Л. и др. Исследование течения воздуха в носовой полости человека // Прикл. механика и техн. физика. 2010. Т. 51, № 2. С. 107–115.
- [85] MAREELS G., POYCK P., ELOOT S. ET AL. Three-dimensional numerical modeling and computational fluid dynamics simulations to analyze and improve oxygen availability in the AMC bioartificial liver // Annals of Biomedical Eng. 2006. Vol. 34, No. 11. P. 1729–1744.
- [86] FERRUA M.J., SINGH R.P. Modeling the fluid dynamics in a human stomach to gain insight of food digestion // J. of Food Science. 2010. Vol. 75, No. 7. P. R151–R162.
- [87] LANE D.P., HALL P.A. MDM2 — arbiter of p53's destruction // TIBS. 1997. 0968-0004/97. Plh S0968-0004(97)01119-5.
- [88] MOLL U.M., PETRENKO O. The Mdm2 — p53 interaction // Mol. Cancer Res. 2003. No. 1. P. 1001–1008.
- [89] АБРАМЕНКО И.В., ЗАВГОРОДНЯЯ А.В., БАЛАН В.И. и др. Индукция p53-зависимого апоптоза под действием ионизирующего излучения в лимфоидных клетках больных в-клеточным хроническим лимфолейкозом // Онкология. 2008. Т. 10, № 2. С. 225–229.
- [90] ЖЕЛТУХИН А.О., ЧУМАКОВ П.М. Повседневные и индуцируемые функции гена p53 // Успехи биол. химии. 2010. Т. 50. С. 447–516.
- [91] LEV BAR-OR R., MAYA R., SEGEL L.A. ET AL. Generation of oscillations by the p53—Mdm2 feedback loop: A theoretical and experimental study // PNAS. 2000. Vol. 97, No. 21. P. 11250–11255.
- [92] TIANA G., JENSEN M.H., SNEPPEN K. Time delay as a key to apoptosis induction in the p53 network // Europ. Phys. J. B. 2002. Vol. 29. P. 135–140.
- [93] CILIBERTO A., NOVAK B., TYSON J.J. Steady states and oscillations in the p53 — Mdm2 network // Cell Cycle. 2005. Vol. 4, No. 3. P. 488–493.
- [94] GEVA-ZATORSKY N., ROSENFELD N., ITZKOVITZ SH. ET AL. Oscillations and variability in the p53 system // Molecular Systems Biology. 2006. doi:10.1038/msb4100068.
- [95] TIANA G., KRISHNA S., PIGOLOTTI S. ET AL. Oscillations and temporal signalling in cells // Phys. Biol. 2007. Vol. 4. P. R1–R17.
- [96] HORHAT F.R., NEAMTU M., MIRCEA G. Mathematical models and numerical simulations for the P53 — Mdm2 network // Appl. Sci. 2008. Vol. 10. P. 94–106.
- [97] HORHAT R.F., NEAMTU M., OPRIS D. The qualitative analysis for a differential system of the P53 — Mdm2 interaction with delay kernel // 1st WSEAS Intern. Conf. on Biomedical Electronics And Biomedical Informatics (BEBI '08). Rhodes, Greece, 2008.
- [98] BATCHELOR E., МОСК C.S., BHAN I. ET AL. Recurrent initiation: A mechanism for triggering p53 pulses in response to DNA damage // Molecular Cell. 2008. Vol. 30. P. 277–289.

- [99] Лихошвай В.А., Голубятников В.П., Демиденко Г.В. и др. Теория генных сетей // Системная компьютерная биология / Под ред. Н.А. Колчанова, С.С. Гончарова, В.А. Лихошвая, В.А. Иванисенко. Новосибирск: СО РАН, 2008. С. 395–480.
- [100] Гайдов Ю.А., Голубятников В.П. Одна модель генной сети, исправляющей повреждение ДНК // Математика в приложениях. Всерос. конф., приуроченная к 80-летию академика С.К. Годунова. Тез. докл. Новосибирск: Ин-т математики СО РАН, 2009.
- [101] HAMADA H., TASHIMA Y., KISAKA Y. ET AL. Sophisticated framework between cell cycle arrest and apoptosis induction based on p53 dynamics // PLOS ONE. 2009. Vol. 4, No. 3. e4795.
- [102] GU C., ZHANG J., CHEN Y., LEI J. A trigger model of apoptosis induced by tumor necrosis factor signaling // BMC Systems Biology. 2011. 5(Suppl 1):S13.

*Поступила в редакцию 15 июня 2012 г.*